

New application of zinc salt of glycirrhizic acid - in preparation of compositions for topical treatment of acne

Patent Number : **ES2137125**

International patents classification : A61K-033/30

• Abstract :

ES2137125 A The patent refers to compositions for topical treatment of acne containing active ingredient consisting of zinc salt of glycirrhizic acid, and to method of production of this salt and these compositions.

USE - In medicine, especially dermatology, as active ingredient for treatment of acne. (Dwg.0/0)

• Publication data :

Patent Family : ES2137125 A1 19991201 DW2000-05 A61K-033/30 1p * AP: 1997ES-0002410 19971118

ES2137125 B1 20000816 DW2000-47 A61K-033/30 AP: 1997ES-0002410 19971118

Priority n° : 1997ES-0002410 19971118

Covered countries : 1

Publications count : 2

• Patentee & Inventor(s) :

Patent assignee : (VINY-) LAB VINYALS SA

• Accession codes :

Accession N° : 2000-055821 [05]

Sec. Acc. n° CPI : C2000-014816

• Derwent codes :

Manual code : CPI: B05-A03A B07-A02B

B14-N17D D08-B09A

Derwent Classes : B05 D21

• Update codes :

Basic update code : 2000-05

Equiv. update code : 2000-47



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: 2 137 125

(21) Número de solicitud: 009702410

(51) Int. Cl.⁶: A61K 33/30

(12)

SOLICITUD DE PATENTE

A1

(22) Fecha de presentación: 18.11.1997

(1) Solicitante/s:
LABORATORIOS DR. VINYALS, S.A.
C. Granada, 21-25 Pol. Los Fondos
08740 Sant Andreu de la Barca, Barcelona, ES

(43) Fecha de publicación de la solicitud: 01.12.1999

(12) Inventor/es: Rubiralta Casanovas, Antonio y
Rull Prous, Santiago

(43) Fecha de publicación del folleto de la solicitud:
01.12.1999

(1) Agente: Ferregüela Colón, Eduardo

(51) Título: La utilización de la sal de zinc del ácido glicirrético en preparados contra el acné y las composiciones que contienen dicha sal.

(52) Resumen:

La utilización de la sal de zinc del ácido glicirrético en preparados contra el acné y las composiciones que contienen dicha sal.

Se describe la utilización de la sal de zinc del ácido glicirrético para preparar composiciones para el tratamiento tópico del acné.

Se describen también composiciones de uso tópico para el tratamiento del acné que contienen como ingrediente activo la sal de zinc del ácido glicirrético, así como un procedimiento para la obtención de dicha sal.

ES 2 137 125 A1

DESCRIPCION

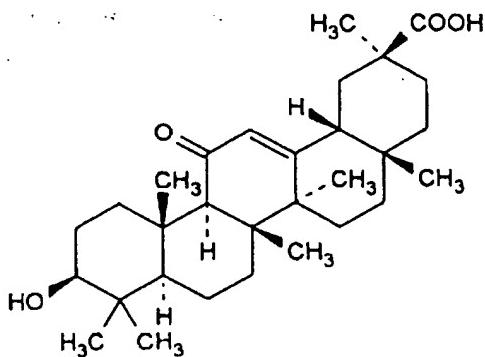
La utilización de la sal de zinc del ácido glicirrético en preparados contra el acné y las composiciones que contienen dicha sal.

Campo de la técnica

La presente invención se refiere al uso de la sal de zinc del ácido glicirrético en preparados para el tratamiento del acné y a las composiciones que contienen dicha sal.

Estado de la técnica anterior

El ácido glicirrético, también conocido como enoxolona o ácido 18 β -glicirrético, es el ácido 18 β -glicirretínico, de fórmula



y es conocido desde hace mucho tiempo. También resulta conocido, tal como se describe en la referencia nº 3628, página 608, del Index Merck, XII edición (1996), que el ácido glicirrético posee una actividad antiinflamatoria tópica.

En la patente británica GB-B-950777 se describen sales del ácido 18 β -glicirretínico con diversos metales, entre ellos el zinc, así como un procedimiento para su obtención. Dichas sales se describen como indicadas para el tratamiento de desórdenes del tracto gastrointestinal, no indicándose ningún tipo de efecto contra el acné.

Por su parte, en la patente norteamericana US-A-4548950 se describen composiciones farmacéuticas, para el tratamiento tópico de procesos inflamatorios e infecciosos, consistentes en cremas que contienen determinados ésteres del ácido glicirretínico, tales como la carbonoxolona y la cicloxolona, junto con sales inorgánicas de zinc, calcio o magnesio, siendo la función de dichas sales retardar o inhibir la hidrólisis de los citados ésteres, mejorando su estabilidad.

En la solicitud de patente europea EP - A - 0565495 se describen composiciones farmacéuticas de uso tópico (dentífricos, cremas, ungüentos, lociones, polvos, jabones, ...) que contienen necesariamente tres componentes: a) ácido glicirrético, b) alcaloides derivados de la benzofenantridina (sanguinarina y cheleritrina), y c), opcionalmente, una sal metálica que puede ser, entre otras, cloruro de zinc o citrato de zinc. En la mencionada solicitud de patente se explica que las citadas composiciones farmacéuticas están indicadas para el tratamiento y prevención de procesos inflamatorios de la piel y de la membrana mucosa bucal, entre ellos el acné.

Resulta conocido el empleo de óxido de zinc en composiciones para el tratamiento del acné tal como, por ejemplo, se describe en la solicitud de patente PCT WO-A-8908445. Otros compuestos de zinc que han sido utilizados en preparados para combatir el acné son, entre otros:, acetato de zinc, en la solicitud de patente europea EP-A-0183322; zinc eritromicina, en la solicitud de patente europea EP-A-0001871; glicerolato de zinc, en la solicitud de patente PCT WO-A-9402132.

Por último, la solicitud de patente europea EP-A-0775492, describe el uso de sales de zinc, entre un variado grupo de sales de diferentes elementos metálicos y lantánidos, para el tratamiento de trastornos dolorosos relacionados con la denominada substancia P, entre ellos el acné rosado.

Los autores de la presente invención no conocen que haya sido descrito hasta la fecha el empleo de la sal de zinc del ácido glicirrético para preparar composiciones útiles en el tratamiento del acné y han descubierto que dicho producto produce excelentes resultados en el tratamiento de dicho trastorno, sin producir efectos colaterales adversos.

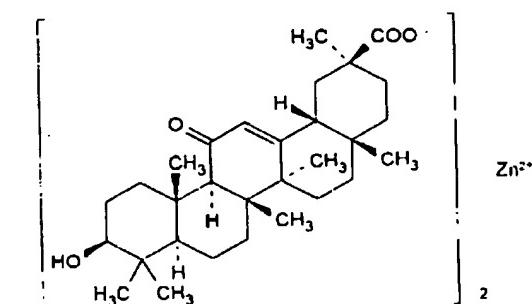
Objeto de la invención

El objeto de la presente invención es la utilización de la sal de zinc del ácido glicirrético para preparar composiciones útiles en el tratamiento del acné.

Además, se deben considerar dentro del objeto de la presente invención las composiciones para el tratamiento del acné que contienen como ingrediente activo a la sal de zinc del ácido glicirrético.

Descripción de la invención

Los autores de la presente invención han descubierto que la sal de zinc del ácido glicirrético, de fórmula



manifesta excelentes propiedades en el tratamiento del acné, tanto en lo que se refiere a un rápido efecto antiinflamatorio, como en lo que concierne a un efecto antiseborréico y a una disminución gradual en el número y tamaño de los comedones y de las pápulas y pústulas producidas por dicho trastorno. Todo ello sin producir efectos colaterales indeseados, lo que hace que las personas afectadas sometidas al tratamiento con dicho producto por vía tópica manifiesten una excelente tolerancia hacia el mismo.

Por ello, la utilización de la sal de zinc del ácido glicirrético en la preparación de composicio-

nes para el tratamiento del acné por vía tópica resulta muy conveniente y manifiesta ventajas respecto de la que supone la utilización de otros productos antiacné conocidos anteriormente.

La sal de zinc del ácido glicirrético se puede preparar a partir del ácido glicirrético y una sal de zinc, utilizando métodos convencionales, obvios para el experto, tales como por ejemplo los descritos en la patente británica GB-B-950777.

Un método apropiado, preferido al objeto de la presente invención, consiste en la formación de la sal en medio hidroalcohólico (etanol/agua), en caliente, por reacción de ácido glicirrético con hidroxcarbonato de zinc (subcarbonato de zinc) y posterior precipitación en frío de la sal formada. Resulta conveniente lavar el producto obtenido con suficiente alcohol como para que la cantidad de ácido glicirrético sin salificar sea inferior al 2% en peso.

Las composiciones para el tratamiento tópico del acné que se pueden preparar conteniendo la sal de zinc del ácido glicirrético pueden ser de diferentes tipos. Por ejemplo pueden tener la forma suspensiones oleosas o dispersiones del tipo loción. Pueden ser emulsiones de consistencia líquida o semiliquida, del tipo leche, obtenidas por dispersión de una fase acuosa en una fase grasa u oleosa, o suspensiones o emulsiones de consistencia pastosa, del tipo crema y/o gel, acuosas o anhidras. También pueden ser microemulsiones o microcápsulas o micropartículas, o dispersiones vesiculares de tipo iónico o no iónico.

Dado que resulta conveniente que las composiciones cosméticas para el tratamiento de pieles grasas con tendencia acnética carezcan de lípidos o sean emulsiones del tipo aceite/agua con bajo contenido graso, resultan preferidas para los efectos de la presente invención las composiciones del tipo crema/gel con un reducido contenido en lípidos, preferiblemente inferior al 10% en peso.

Todas las composiciones mencionadas, bien conocidas por el experto en la materia, se preparan por métodos convencionales que también resultan conocidas para dicho experto, y pueden contener cualquiera de los ingredientes (aceites, ceras, emulsionantes, gelificantes, disolventes, conservantes, colorantes, perfumes, etc.) habitualmente utilizados en las mismas.

Además de la sal de zinc del ácido glicirrético, las composiciones pueden contener también otros principios activos apropiados para el tratamiento de los trastornos cutáneos tales como, por ejemplo, ácido retinóico y sus isómeros, retinol y sus ésteres, vitamina D y sus derivados, antibacterianos, antiparasitarios, antifúngicos, antivirales, antiinflamatorios esteroideos, etc.

La sal de zinc del ácido glicirrético se dosifica en las composiciones mencionadas en proporciones comprendidas entre el 0.1% y el 5% en peso, preferiblemente entre el 0.5% y el 2% en peso.

Los autores de la presente invención han comprobado, mediante su aplicación en paneles de voluntarios, que las composiciones que contienen la sal de zinc del ácido glicirrético producen un efecto antiinflamatorio prácticamente inmediato después de su aplicación, una sensible disminución del número y extensión de las pápulas y pustulas en períodos de tratamiento comprendi-

dos entre los 30 y 60 días y, en el mismo período, un acusado efecto seborregulador.

Por otra parte, los estudios de toxicidad efectuados muestran que la sal de zinc del ácido glicirrético no produce letalidad cuando se administra por vía oral a ratones macho a dosis de 75 mg/kg de peso corporal. Tampoco manifiesta dicha sal signos de irritación cutánea en conejo macho, y se ha comprobado que el producto no produce efectos mutagénicos en *Salmonella typhimurium* (test de Ames).

A continuación, para una mejor comprensión de la presente invención y sin que deban ser interpretados como limitaciones a la misma, se exponen los siguientes ejemplos.

Ejemplos

Ejemplo 1

Obtención de la sal de zinc del ácido glicirrético.

En un recipiente apropiado se añaden 60 litros de etanol del 96% y 10 kg de ácido glicirrético. Se calienta a refluo hasta disolución total y se añaden 1.09 kg de hidroxcarbonato de zinc, manteniendo el refluo durante cuatro horas más. A continuación se añaden 12 litros de agua y se deja enfriar hasta temperatura ambiente (15°-25° C). El producto precipitado se filtra y se lava sobre el filtro con 35 litros más de etanol del 96%. El producto filtrado y escurrido, que representa una cantidad equivalente a 6.7 kg de producto seco crudo, se suspende en 10 litros de etanol del 96% y la pasta obtenida se agita durante 10 minutos, al cabo de los cuales se vuelve a filtrar y escurrir. Si la cantidad de ácido glicirrético libre es superior al 2% en peso, se procede a un nuevo lavado con etanol del 96%. Finalmente el producto se seca en una estufa de vacío hasta alcanzar un contenido en agua inferior al 4% en peso, obteniéndose 2 kg de la sal de zinc del ácido glicirrético apta para su uso.

Ejemplo 2

Obtención de una crema/gel que contiene la sal de zinc del ácido glicirrético.

Una composición en forma de crema/gel, que contiene los siguientes componentes, en las proporciones que se indican expresadas en % en peso:

FINSOLV TN® (Benzoato de alquilo C ₁₂ -C ₁₅ , comercializado por Finetex)	5%
TWEEN 20® (Polisorbato 20, comercializado por ICI)	2%
ARLACEL 165® (Esterato de glicerilo y estearato de PEG-100 comercializado por ICI)	4%
Sal de zinc del ácido glicirrético obtenida según lo descrito en el ejemplo 1	1%
Glicerina	2%
SEPIGEL 305® (Gelificante de poliacrilamida, isoparafina y Laureth-7, comercializado por Seppic)	1.5%
PHENONIP® (Conservante de fenoxietanol, y mezcla de metil, etil, propil y butilparaben, comercializado por Nipa)	0.3%
Aqua	esp 100%

se prepara de acuerdo con la siguiente metódica:

- a) se mezclan los componentes FINSOLV, TWEEN, ARLACEL y la sal de zinc del ácido glicirréтиco (fase oleosa) y se calienta la mezcla a 75° C.
- b) se mezclan la glicerina y el agua (fase acuosa) y se calienta a 75° C,
- c) se añade la fase acuosa sobre la fase oleosa a 75° C y se deja enfriar gradualmente, sin parar la agitación.
- d) cuando la temperatura alcanza los 50° C se añade el SEPIGEL (gelificante).
- e) cuando la temperatura alcanza los 35° C se añade el PHENONIP (conservante), y
- f) se continúa agitando hasta alcanzar la temperatura ambiente.

Ejemplo 3

Ensayos sobre el efecto antiinflamatorio.

A un grupo de 12 voluntarios se le provoca un eritema mecánico mediante la aplicación por 10 veces de una cinta adhesiva en dos zonas simétricas del antebrazo. En una de las zonas se aplica una crema placebo y en la otra se aplica la crema/gel obtenida en el ejemplo 2. Las dosis utilizadas son de 2 μ l/cm².

Mediante un aparato CHROMAMETER® de la firma MINOLTA, se determina el color de la piel al inicio del estudio, después de provocar el eritema y después del tratamiento. Las diferencias de color de la piel encontradas en las diferentes determinaciones mencionadas, tanto en la zona tratada con el placebo como en la zona tratada con la crema que contiene la sal de zinc del ácido glicirréтико, permiten establecer el Índice Colorimétrico de Eritema (CEI). Una disminución de dicho índice demuestra un efecto antiinflamatorio.

La crema/gel del ejemplo 2 provoca un efecto antiinflamatorio inmediato con una disminución del CEI superior al 20%.

Ejemplo 4

Ensayos de acción seborreguladora y antiacné.

El ensayo se efectúa sobre veinte voluntarios de piel grasa y tendencia a la formación de acné. A cada uno de los voluntarios se le aplica dos veces al día la crema/gel obtenida en el ejemplo

2, durante un periodo de sesenta días, en la mitad del rostro. En la otra mitad del rostro se aplica un placebo.

Al comienzo del estudio, a los treinta días, y a los sesenta días, se efectúan los siguientes estudios:

- Examen clínico realizado por un dermatólogo para evaluar el número de lesiones inflamatorias y comedones en cada parte del rostro.
- Macrosfotografías de ambas zonas del rostro y análisis de las imágenes.
- Determinación de la cantidad de sebo con el aparato SEBUMETER®.
- Cuestionario de evaluación subjetiva de cada voluntario.

Los resultados obtenidos son los siguientes:

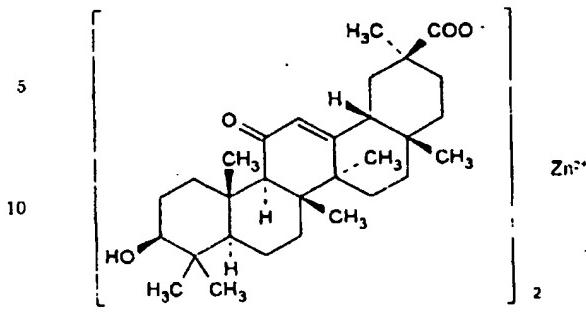
Examen dermatológico.- Tanto a los 30 días como a los 60 días del tratamiento, la zona del rostro tratada con la crema/gel del ejemplo 2 muestra, respecto de la zona tratada con el placebo, una disminución del número de pápulas y pustulas del orden del 15%. El 100% de los voluntarios mostraron una excelente o buena tolerancia respecto de la crema/gel utilizada. Durante la realización del estudio no se observó ningún tipo de efecto indeseable (irritación o alergia) en ninguno de los voluntarios.

Examen biometrológico.- Tanto a los 30 como a los 60 días, la zona del rostro tratada con el producto presenta, al menos entre el 55% (30 días) y el 68% (60 días) de los voluntarios, una disminución en el número de los comedones cercana al 10% y también una disminución del tamaño de los mismos. Tanto a los 30 días como a los 60 días se observa una disminución del sebo (efecto seborregulador) superior al 30% en más del 50% de los voluntarios.

Evaluación subjetiva.- Todo el grupo de voluntarios toleró sin problemas el tratamiento. A los 30 días el 46% de los voluntarios constató una mejoría del estado de la piel, y a los 60 días el porcentaje subió al 70%. A los 60 días el 48% de los voluntarios manifestó que su piel era menos grasa, el 70% de los voluntarios manifestó tener menos comedones y el 62% aseguró haber notado una disminución en el número de granos.

REIVINDICACIONES

1. La utilización de la sal de zinc del ácido glicirréctico para fabricar composiciones para el tratamiento tópico del acné.
 2. Composiciones para el tratamiento tópico del acné **caracterizadas** porque contienen la sal de zinc del ácido glicirréctico.
 3. Composiciones, de acuerdo con la reivindicación 2, **caracterizadas** porque contienen la sal de zinc del ácido glicirréctico en proporciones comprendidas entre el 0,1% y el 5% en peso.
 4. Composiciones, de acuerdo con la reivindicación 3, **caracterizadas** porque contienen la sal de zinc del ácido glicirréctico en proporciones comprendidas entre el 0,5% y el 2% en peso.
 5. Composiciones, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4, **caracterizadas** porque son del tipo crema y/o gel. con un contenido en lípidos inferior al 10% en peso.
 6. Un procedimiento para la obtención de la sal de zinc del ácido glicirréctico, de fórmula



caracterizado porque se hace reaccionar el ácido glicirrético con hidroxcarbonato de zinc, en un medio hidroalcohólico y en caliente, y posteriormente se precipita en frío la sal formada.

30

三

-11)

513

15

10

65

5

BEST AVAILABLE COPY



(11) ES 2 137 125

(21) N.º solicitud: 009702410

(22) Fecha de presentación de la solicitud: 18.11.1997

(32) Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

(51) Int. Cl.º: A61K 33/30

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	EP 552439 A (VALETUDO S.r.l.) 28.07.1993, todo el documento.	1-6
A	WO 9402132 A (GLYZINC PHARM LIM) 03.02.1994, todo el documento.	1-6
A	US 4214000 A (PAPA) 22.07.1980, todo el documento.	1-6
A	FR 2710526 A (PHIL INTERNATIONAL INC) 07.04.1995, todo el documento.	1-6
A	GB 950777 A (BIOREX LAB LIM) 26.02.1964, todo el documento.	1-6

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

O: referido a divulgación no escrita

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la
misma categoría

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación
de la solicitud

A: refleja el estado de la técnica

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha
de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe 13.10.1999	Examinador H. Aylagas Cancio	Página 1/1
--	---------------------------------	---------------